

PCT/JP03/14065

04.11.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年11月 7日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-323792
[ST. 10/C]: [JP2002-323792]

出 願 人
Applicant(s): 山之内製薬株式会社

RECEIVED	
19 DEC 2003	
WIPO	PCT

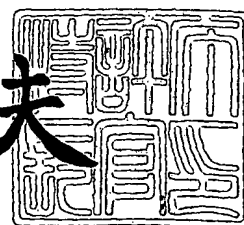
Best Available Copy

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 0000003205

【提出日】 平成14年11月 7日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/16
A61K 31/425

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社
内

【氏名】 高須 俊行

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社
内

【氏名】 佐藤 修一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社
内

【氏名】 丸山 龍也

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 竹中 登一

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 図面 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩を有効成分とする頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤。

【請求項 2】 (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリドを有効成分とする頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

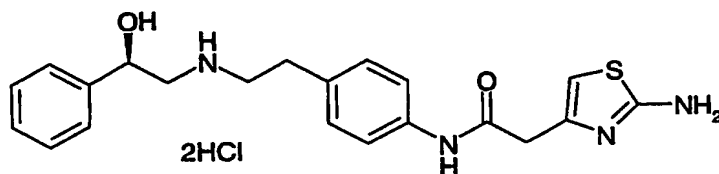
本発明は、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩を有効成分とする頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

本発明者等は、国際公開第 99/20607 号パンフレットの実施例 41 において、下記化学構造式で示される、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2 塩酸塩が、インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的 β_3 受容体刺激作用に基づく抗肥満作用及び抗高脂血症作用を有し、糖尿病の治療に有用な化合物であることを報告している（特許文献 1 参照）。

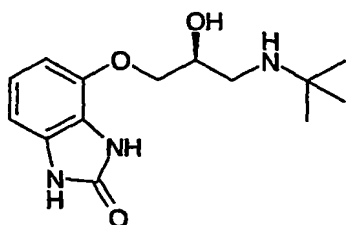
【化 1】



【0003】

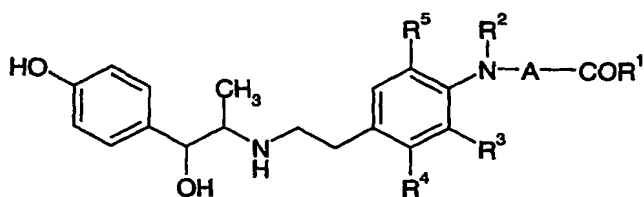
一方、国際公開第98/07445号パンフレットには、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤として、下記化学構造式で示される、CGP-12,177Aが膀胱弛緩効果を有することが記載されている（特許文献2参照）。CGP-12,177Aは、選択的 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬として知られている（非特許文献1及び2参照）。

【化2】



また、国際公開第99/31045号パンフレットには、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿または尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患等の予防または治療剤として、下記一般式で示される化合物が記載されている（特許文献3参照）。

【化3】

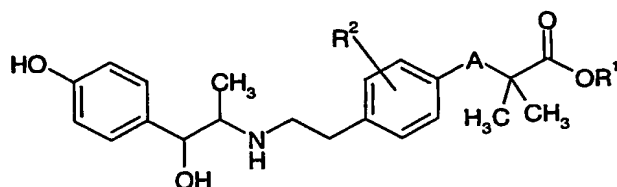


（式中の記号は公報参照）

また、国際公開第99/52856号パンフレットには、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤として、下記一般式で示される化合物が記載されている（特許文献4参照）。

【0004】

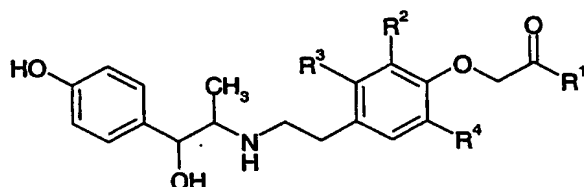
【化4】



(式中の記号は公報参照)

更に、国際公開第00/02846号パンフレットには、 β 3-アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤として、下記一般式で示される化合物が記載されている（特許文献5参照）。

【化5】



(式中の記号は公報参照)

【0005】

【特許文献1】 国際公開第99/20607号パンフレット

【特許文献2】 国際公開第98/07445号パンフレット

【特許文献3】 国際公開第99/31045号パンフレット

【特許文献4】 国際公開第99/52856号パンフレット

【特許文献5】 国際公開第00/02846号パンフレット

【非特許文献1】 ドラッグス・オブ・ザ・フューチャー (Drugs of the Future)、1993年、第18巻、第6号、p.542

【非特許文献2】 ジ・アメリカン・ソサイティ・フォー・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス (The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics)、1993年、44巻、p.1100

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

哺乳類の膀胱は自律神経の二重支配を受け、排尿筋は排尿時には交感神経刺激によってアドレナリン β 受容体を介して弛緩し、尿排出時には副交感神経刺激によってムスカリン受容体を介して収縮する。この二重支配のバランスが崩れることによって生ずる頻尿・尿失禁の治療剤として、現在、塩酸フラボキサート及び塩酸オキシブチニン等の抗コリン剤が用いられている。しかしながら、これらの化合物に対して抵抗性を示す難治例が存在すること、排出障害、口渴等の抗コリン剤作用に由来する副作用が存在し、必ずしも満足な臨床効果をあげていないのが現状である。更に、近年の高齢人口の増加に伴い、頻尿又は尿失禁を患う患者数は毎年増加しており、患者のQOL（クオリティ・オブ・ライフ）の観点からも、新たな薬剤の開発が切望されている。

【0007】**【課題を解決するための手段】**

本発明者等は、糖尿病治療剤として有用な、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩（以下「本発明の有効成分」という）の新たな薬理効果を見出すべく鋭意研究を行った結果、本発明の有効成分が、頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤として有用であることを見出した。

特許文献1には、本発明の有効成分が糖尿病の治療以外に、肥満症、高脂血症の症状を低減することにより症状の改善の図れるその他の疾患、例えば、動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症あるいは動脈瘤等の予防・治療剤としても有用であることが記載されている。しかし、本発明の有効成分が頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤として有用であることは記載されておらず、示唆もされていない。

特許文献2には、選択的 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬を有する化合物として、唯一、CGP-12,177Aが強力な膀胱弛緩効果を有することが記載されている。しかしながら、本発明の有効成分はCGP-12,177Aと比較して、更に強い膀胱弛緩効果を有するものである。

特許文献3～5記載の化合物と本発明の有効成分とは、文献記載の化合物はフ

エノール環を必ず有するがチアゾール環を有さない点、アミド結合を有さない点等において、本発明の有効成分とは構造を異にするものである。

【0008】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩を有効成分とする。本発明の特徴点は、本発明の有効成分が、新規な用途である頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤として有用であることを見出したことにある。

本発明の有効成分は、塩を有さないフリー体であることが好ましいが、酸と塩を形成する場合もある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩を有する本発明の有効成分は、通常の造塩反応によりフリー体から容易に製造することができる。

【0009】

本発明の有効成分を含有する医薬は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等による経口投与、あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01mg/kg～100

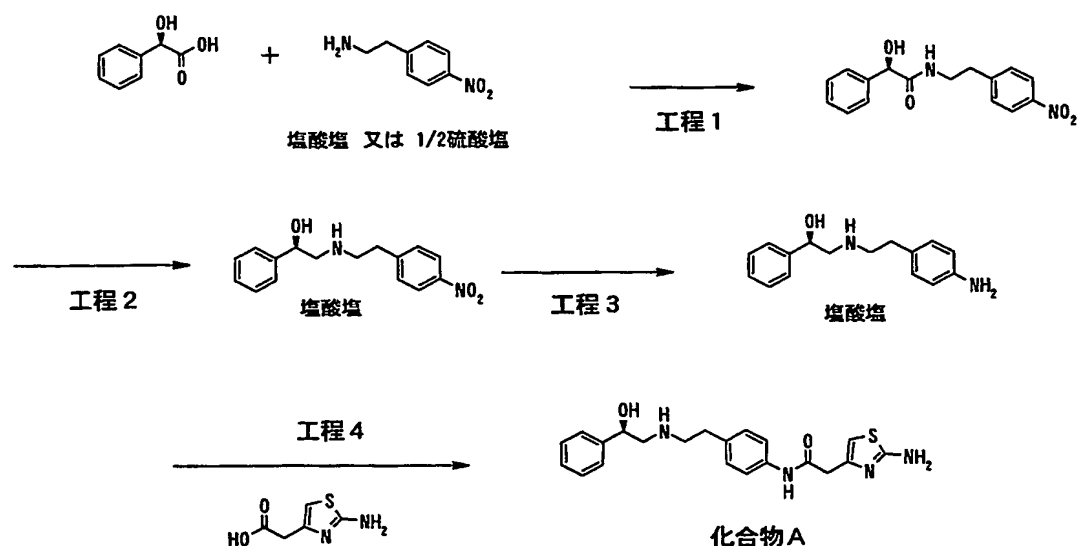
mg/kg 程度であり、これを 1 回で、あるいは 2～4 回に分けて投与する。

【0010】

本発明の有効成分は、特許文献 1 に記載の方法によっても製造できるが、本発明の有効成分として好ましいフリー体は、それとは異なる方法により製造したので、その製造方法を製造例として示す。また、製造ルートを下記に図示する。

【0011】

【化 6】



【0012】

製造例（本発明の有効成分の製造法）

工程 1

4-ニトロフェニルエチルアミン塩酸塩 5.90 kg、(R)-マンデル酸 4.43 kg、トリエチルアミン 2.94 kg 及び N,N-ジメチルフォルムアミド 22 l の混合物に対し、ヒドロキシベンズotリアゾール 3.93 kg 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) 5.58 kg を加え、室温付近にて 2 時間攪拌した。EDC 0.28 kg をさらに加え、室温付近にて終夜攪拌した。反応液を 110 l の水で希釈し、酢酸エチル (60 l, 30 l) で抽出した。有機層を 1 M 塩酸水 60 l、20%、炭酸カリウム水溶液 60 l 及び水 (60 l, 60 l) にて順次洗浄し、10～19℃ にて減圧濃縮した。残渣をトルエン 35 l にて加熱溶解 (87℃) 後冷却し、20℃

にて終夜攪拌した。生じた結晶を濾取し、トルエン 10 l にて洗浄した。真空乾燥し、(R)-2-ヒドロキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-フェニルアセタミド 7.66 kg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm)=2.87(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.30–3.46(2H, m), 4.85(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.12(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.20–7.33(5H, m), 7.40(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.04–8.12(3H, m). FAB-MS m/z : 301(M+H) $^+$.

【0013】

工程 2

(R)-2-ヒドロキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-フェニルアセタミド 7.51 kg、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 23 l 及びテトラヒドロフラン 23 l の混合物を -18°C に冷却し、1M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 49.4 kg を -7°C 以下にて滴下した。その後、 70°C に昇温し、5 時間攪拌した。反応混合物を -12°C に冷却し、メタノール 2.9 kg 及び濃塩酸 5.9 kg を 5°C 以下にて加えた。 68°C にて 1 時間攪拌後、内容量が 50 l になるように減圧濃縮した。30% K_2CO_3 水溶液 60 kg 及び水 6 l を加え、酢酸エチル 75 l にて抽出した。有機層を水 75 l にて洗浄し、減圧濃縮した。残渣にイソプロパノール 75 l を加え 40°C にて溶解し、濃塩酸 2.46 kg を加え結晶化し、 23°C にて終夜攪拌した。結晶を濾取し、イソプロパノール 38 l にて洗浄した。真空乾燥し、(R)-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール-塩酸塩 7.29 kg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm)=3.00–3.08(1H, m), 3.15–3.30(5H, m), 5.00–5.05(1H, m), 6.23(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.29–7.35(1H, m), 7.36–7.43(4H, m), 7.57(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.21(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.12(2H, br). FAB-MS m/z : 287(M+H) $^+$.

工程 3

(R)-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール-塩酸塩 11.0 kg、メタノール 110 l 及びウエット 10% パラジウム-炭素(ウエット率 54.2%) 1.20 kg の混合物を、水素雰囲気下にて、水素の吸入が停止するまで攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にメタノール 40 l を加え 40°C にて溶解し、ジイソプロピルエーテル 220 l を加え結晶化し、 20°C にて終夜攪

拌した。結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル30 l にて洗浄した。真空乾燥し、(R)-2-[[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール塩酸塩9.43 kgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm)=2.76–2.90(2H, m), 2.95–3.16(4H, m), 4.95–5.11(3H, m), 6.20(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.53(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.89(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28–7.43(5H, m), 8.97(1H, br), 9.29(1H, br). FAB-MS m/z : 257($M+H$) $^+$.

【0014】

工程 4

(R)-2-[[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール塩酸塩8.00 g、2-アミノチアゾール-4-イル酢酸4.32 g、濃塩酸 2.64 g 及び水120 ml の混合液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC) 5.76 g を室温にて加え1時間攪拌した。水酸化ナトリウム2.40 g 及び水40 mlの混合液を反応液に滴下を行い結晶化した。生じた結晶を濾取し、水にて洗浄後、真空乾燥し、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド (以下「化合物A」という) 9.93 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ (ppm)=1.60(1H, s), 2.59–2.66(4H, m), 2.68–2.80(2H, m), 3.45(2H, s), 4.59(1H, br), 5.21(1H, br), 6.30(1H, s), 6.89(2H, s), 7.11(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.19–7.23(1H, m), 7.27–7.33(4H, m), 7.49(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.99(1H, s). FAB-MS m/z : 397($M+H$) $^+$.

【0015】

【実施例】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

実施例 1 (ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験)

試験方法

10–11週齢のウイスター (Wistar) 系雄性ラットを放血致死後、開腹して膀胱全体を摘出し、95% O_2 +5% CO_2 で十分に酸素化した栄養液 (Krebs-Henseleit 液 (N

aCl, 118.4 mM; KCl, 4.7 mM; KH_2PO_4 , 1.2 mM; MgSO_4 , 1.2 mM; CaCl_2 , 2.5 mM; NaHCO_3 , 25.0 mM; glucose, 11.1 mM) 中にて 3×10 mm 程度の大きさの膀胱切片標本を作製した。95% O_2 +5% CO_2 を通気した37℃の栄養液 (Krebs-Henseleit液) をマグヌス管内に満たした中に標本を吊るし、1 gの負荷を掛けながら30-60分間安定化させた後に 10^{-6} M カルバコール (carbachol (CCh)) あるいは40 mM 塩化カリウム (KCl) を繰り返し添加し、CChあるいはKClに対する反応性がほぼ一定となることを確認した (カルバコール収縮試験及び塩化カリウム収縮試験)。 10^{-6} M CChあるいは40 mM KClによる収縮 (precontraction) を惹起し、発生張力 (tonic contraction) が安定した後に、被験薬物 (化合物AあるいはCGP-12,177A) を約 10 分間隔で10倍比で累積投与し弛緩反応を観察した。被験薬物の最高濃度の弛緩反応の観察終了後、 10^{-4} M パパベリン (papaverine) を添加して最大弛緩を惹起させ、その弛緩反応を100%として弛緩率を算出した。

結果

上記試験の結果、本発明の有効成分である化合物Aは、ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験におけるカルバコール収縮試験及び塩化カリウム収縮試験において、強い弛緩作用を示した。また、化合物AはCGP-12,177A (対照化合物) と比較して、著しく強い弛緩作用を示した。

【0016】

本発明の有効成分である化合物Aと対照化合物の薬物濃度に対する弛緩率を図1 (カルバコール収縮試験) 及び図2 (塩化カリウム収縮試験) に示した。また、カルバコール収縮試験における被験薬物の EC_{50} と最大弛緩率を表1に、CGP-12,177Aの最大弛緩率を発現する化合物Aの濃度比較を表2に示した。化合物Aは、CGP-12,177A (対照化合物) と比較して270倍の作用強度を示した。同様に、塩化カリウム収縮試験における被験薬物の EC_{50} と最大弛緩率を表3に、CGP-12,177Aの最大弛緩率を発現する化合物Aの濃度比較を表4に示した。化合物Aは、CGP-12,177A (対照化合物) と比較して383倍の作用強度を示した。

【表 1】

被験薬物	EC ₅₀ (M)	最大弛緩率 (%)
化合物 A (本発明の有効成分)	5.2×10^{-6}	94.0
CGP-12,177A (対照化合物)	$> 10^{-4}$	15.7

【表 2】

被験薬物	濃度 (M)	作用強度
化合物 A (本発明の有効成分)	3.7×10^{-7}	270
CGP-12,177A (対照化合物)	10^{-4}	1

【表 3】

被験薬物	EC ₅₀ (M)	最大弛緩率 (%)
化合物 A (本発明の有効成分)	1.1×10^{-5}	69.1
CGP-12,177A (対照化合物)	$> 10^{-4}$	17.4

【表 4】

被験薬物	濃度 (M)	作用強度
化合物 A (本発明の有効成分)	2.6×10^{-7}	383
CGP-12,177A (対照化合物)	10^{-4}	1

【0017】

実施例 2 (処方例)

経口剤の処方例

【表 5】

組成

錠子

本発明の有効成分	100.0 mg
乳糖	199.5 mg
コーンスターチ	40.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	9.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
小 計	350 mg

コート

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	8.7 mg
ポリエチレングリコール 6000	1.2 mg
酸化チタン	4.8 mg
クルク	0.3 mg
小 計	15 mg
合 計	365 mg

100 mg錠

本発明の有効成分200.0 g・乳糖399.0 gをポリエチレン袋中で混合した。この混合物をサンプルミル（ホソカワミクロン製）で混合粉碎した。混合粉碎物450.0 gとコーンスターチ60.1 gを流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）中で均一に混合した。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液192 gを噴霧して造粒した。乾燥後・20メッシュの篩を通し、これにステアリン酸マグネシウム2.3 gを加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所）でφ9.0 mm x 10.8 Rの臼杵を使用して1錠当たり350 mgの錠剤とした。この錠剤をコーティング装置（フロイント産業製）中でヒドロキシプロピルメチルセルロース8.7 g・ポリエチレングリコール6000 1.2 g・酸化チタン4.8 g及びタルク0.3 gを含むコーティング液150 gを噴霧し、1錠当たり15mgコートしたフィルムコート錠とした。

【0018】

【発明の効果】

本発明の有効成分である(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩は、上述した

ごとく、優れた膀胱弛緩効果を有するため、頻尿、尿失禁の治療剤又は予防剤として使用することができる。

【 0 0 1 9 】

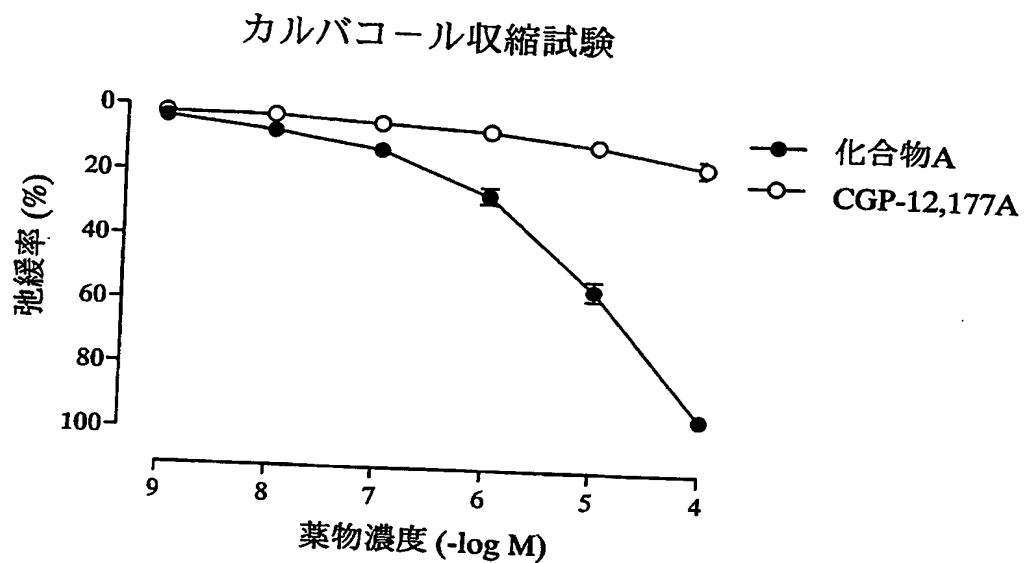
【図面の簡単な説明】

【図 1】 カルバコール収縮試験

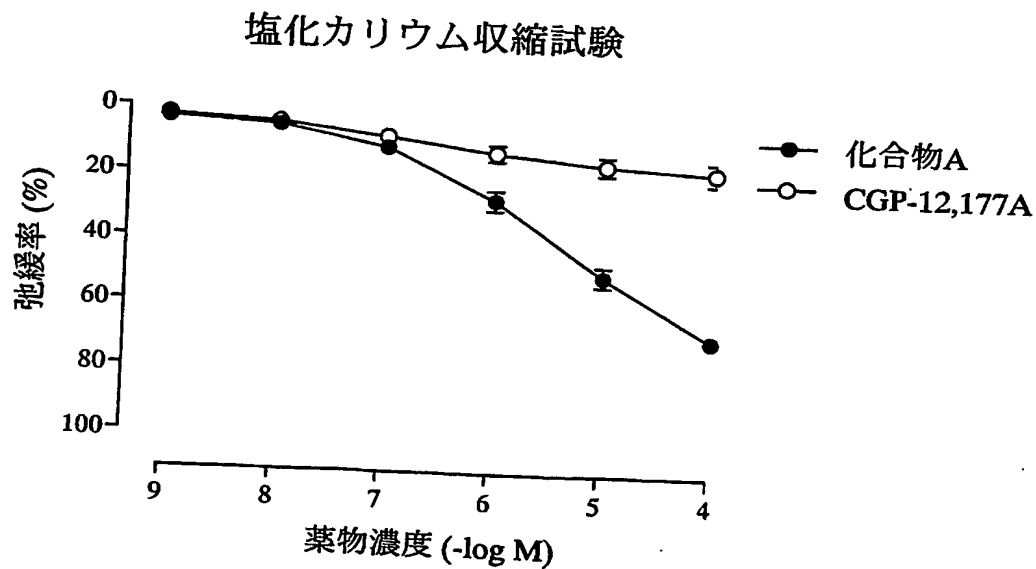
【図 2】 塩化カリウム収縮試験

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤の提供。

【解決手段】 (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩は、ラットの膀胱平滑筋断片に対して強い膀胱弛緩作用を有し、頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤に有用である。本発明の有効成分は、ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験におけるカルバコール収縮試験及び塩化カリウム収縮試験において、強い弛緩作用を示した。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 3 2 3 7 9 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 6 6 7 7]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日
新規登録
東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号
山之内製薬株式会社